



Fekal mikrobiota transplantation som behandlingsmetod mot sjukdomar hos hund

Fecal microbiota transplantation as a treatment for diseases in dogs

Cassandra Karlsson

Självständigt arbete • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Institutionen för husdjurens utfodring och vård
Husdjursagronomprogrammet
Uppsala 2021



Fekal mikrobiota transplantation som behandlingsmetod mot sjukdomar hos hund

Fecal microbiota transplantation as a treatment for diseases in dogs

Cassandra Karlsson

Handledare: Johan Dicksved, SLU, HUV

Examinator: Torbjörn Lundh, SLU, HUV

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i husdjursvetenskap G2E,

Kurskod: EX0865

Program/utbildning: Agronomprogrammet – Husdjur

Kursansvarig inst.: Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2021

Omslagsbild: Cassandra Karlsson

Nyckelord: Fekal mikrobiota transplantation, FMT, Sjukdom, Gastrointestinal, Mikrobiota, Hund, Diarré, Dysbios, Tarmflora, Inflammatorisk tarmsjukdom, Behandling

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

<https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

☒ JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

☐ NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Sammanfattning

Tarmfloran har stor betydelse för en individs hälsa och sjukdomar. Fekal mikrobiota transplantation (FMT) kan användas som behandlingsmetod för vissa sjukdomar som har en koppling till obalans i tarmfloran. Vid FMT doneras fekal mikrobiota i form av avföring från en frisk donator till en sjuk mottagare med syfte att återställa mottagarens tarmflora. FMT används framgångsrikt för att behandla återkommande *Clostridioides difficile* infektioner (CDI) hos människor och studeras i stor omfattning för behandling vid andra sjukdomstillstånd. Användning av fekal mikrobiota transplantation är inte lika studerat inom veterinärmedicin som inom humanmedicin men har på senaste tiden börjats studeras i liten omfattning. Syftet med detta arbete är att granska de studier som finns inom veterinärmedicin för att undersöka om FMT kan användas som behandlingsmetod samt vid vilka sjukdomstillstånd det skulle kunna vara en lämplig behandling hos hund. De studier som finns idag där man studerat effektiviteten av FMT som behandlingsmetod hos hund består av några få studier med ett fåtal deltagare och några fallrapporter. FMT kan vara en effektiv behandlingsmetod vid CDI även inom veterinärmedicin men även vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), diarréer och akut hemmoragisk diarré. Vid vissa sjukdomstillstånd skulle även FMT kunna föreligga som en förstahandsbehandling istället för antibiotikabehandling. Det finns även många möjligheter att potentiellt förbättra effektiviteten av behandlingen, exempelvis så är IBD starkt sammankopplat med en reduktion av butyratproducerande bakterier och det kan därför vara viktigt att kartlägga mikrobiotan hos såväl donator som mottagare. Framtidens möjligheter för användning av FMT som behandlingsmetod ser lovande ut men det finns fortfarande utmaningar inom ämnet såsom när indikation för behandling är aktuellt, hur selektion av donatorer bör ske, hur FMT ska administreras och behandlingens längd för bästa resultat. För att uppnå detta behövs större förståelse för hundens mikrobiota och ämnet behöver studeras i större omfattning med fler deltagare.

Nyckelord: Fekal mikrobiota transplantation, FMT, Sjukdom, Gastrointestinal, Mikrobiota, Hund, Diarré, Dysbios, Tarmflora, Inflammatorisk tarmsjukdom, Behandling

Abstract

The microbiota in the gastrointestinal (GI)-tract plays a major role in maintaining the health as well as disease development in an individual. Fecal microbiota transplantation (FMT) describes the transfer of feces from a healthy donor to a diseased recipient. For some diseases where dysbiosis occurs FMT can be used as a treatment to restore the GI microbiota. FMT is successfully used in human medicine to treat recurrent *Clostridioides difficile* infections (CDI) and potential use as a treatment for other diseases are currently being studied. Studies of FMT in veterinary and canine medicine are limited. The aim of this project is to review the available studies in canine medicine to see if FMT can be used as a treatment and at which diseases FMT would be a suitable treatment in dogs. FMT can be an effective treatment in canine patient with CDI as well as in other diseases, such as Inflammatory bowel disease (IBD), diarrhea and acute hemorrhagic diarrhea. In some diseases FMT could also be a potential first treatment choice instead of antibiotics. There are many possibilities to potentially improve the efficiency of the treatment, e.g., patients with IBD have a reeducation of butyrate producing bacteria, therefore it can be important to analyze the

microbiota of both the donor and the recipient. The possibilities for a wider use of FMT in the future looks promising but there are still many challenges to tackle. More and larger studies are required to define indications for treatment, criteria for donor selection, how FMT should be administrated and optimal treatment length for best treatment results.

Keywords: Fecal microbiota transplantation, FMT, Disease, Gastrontestinal, Microbiota, Dog, Diarrhea, Dysbiosis, Gut microbiome, Inflammatory Bowel Disease, Treatment

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	8
Figurförteckning	9
Förkortningar	10
1. Inledning	11
2. Hundens mikrobiom	13
3. Fekal mikrobiota transplantation som behandlingsmetod hos hund	15
3.1.1. Studier gjorda på hund med FMT som behandlingsmetod.....	16
3.2. Selektion av donator	18
4. Diskussion	19
4.1.1. Kan FMT ersätta standardiserade behandlingsmetoder?	24
4.2. Slutsats.....	25
Referenser	26
Tack	29
Bilaga 1	Fel! Bokmärket är inte definierat.

Tabellförteckning

Tabell 1: Tabell över hur ofta avföring samlats in från donator samt hur administrering av FMT skett och i vilken giva. **Fel!**
Bokmärket är inte definierat.

Figurförteckning

- Figur 1: Schematisk bild över hur FMT fungerar. Avföring innehållande en hälsosam mikrobiota från en frisk donator samlas in och bearbetas sedan genom att blanda in NaCl för att framställa en homogen lösning – enema, eller för att framställa kapslar. Den bearbetade avföringen administreras sedan till mottagaren som då tar del av den friska donatorns mikrobiota, med syftet att återställa mottagarens mikrobiota. 15
- Figur 2: Analys av mikrobiomet hos deltagare i studierna (Niina et. al 2019; Berlanda et al. 2021) som visar på sammansättning av dominant fyla i analys av fekalt prov. Staplarna illustrerar mikrobiotan hos mottagarna innan behandling med FMT, efter behandling med FMT samt donatorns mikrobiota. 20

Förkortningar

FMT	Fekal mikrobiota transplantation
CDI	Clostridiodes difficile infection
IBD	Inflammatory bowel disease
GI	Gastrointestinal
DI	Dysbios Index
AD	Akut Diarré
CPV	Canine Parvo-Virus
STD	Standardbehandling
CCECAI	Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index
CIBDAI	Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index

1. Inledning

Vid en fekal mikrobiota transplantation (FMT) tillförs avföring från en frisk donator till en mottagares tarm med syfte att förändra mottagarens mikrobiella sammansättning i tarmen till det bättre (Gupta et al. 2016). Historiskt sett finns FMT beskriven redan på 400-talet i Kina för att behandla gastroenteriter och diarré hos människor. Inom modern medicin är metoden dock framgångsrikt beskriven för första gången år 1958 då man behandlat en patient med pseudomembranös enterokolit med hjälp fekal transplantation. Senare under slutet av 80-talet behandlades en man diagnosticerad med ulcerös kolit med FMT, mannen tillfrisknade helt från sina symtom efter behandling med FMT (Borody et al. 1989). Men det är inte förrän de senaste 10 åren som metoden har studerats i någon större omfattning. Idag används främst FMT inom human medicin för att behandla återkommande infektioner orsakade av *Clostridioides difficile* som inte svarar på antibiotikabehandling (Niederwerder 2018). Det finns stor evidens för att FMT är en effektiv behandlingsmetod vid *C. difficile* infektion (CDI) hos människor. Det pågår idag även mycket forskning om hur FMT kan användas inom humanmedicin för att behandla såväl infektiösa som icke-infektiösa sjukdomstillstånd med trolig koppling till en dysfunktionell tarmflora. Forskning under de senaste åren har påvisat att en dysfunktionell tarmflora kan ha koppling till många andra icke-infektiösa sjukdomstillstånd bl. a. cancer, diabetes mellitus och inflammatorisk tarmsjukdom (Inflammatory Bowel Disease, IBD) där FMT skulle kunna ha potential att användas som en fungerande behandling (Ademe 2020). Den exakta mekanismen för hur FMT fungerar hos såväl människor som djur är ännu inte helt känd men är förmodligen multifaktoriell och faktorer som sjukdomstillstånd, ålder och art hos både donator och mottagare spelar roll. (Niederwerder 2018).

Störningar i mikrobiotan är sammankopplad med sjukdomstillstånd hos såväl människor som djur och många sjukdomstillstånd yttrar sig likvärdigt hos både människa och hund. Studier tyder även på att människans och hundens tarmflora har många likheter (Deng & Swanson 2015) och det finns därför anledning att tro att behandling med FMT skulle kunna användas framgångsrikt hos hundar som behandlingsmetod för likvärdiga sjukdomstillstånd som hos människor. Inom veterinärmedicin är ämnet dock inte studerat i lika stor omfattning som inom humanmedicin, det finns ett fåtal studier och individuella fallrapporter beskrivna. Det finns dock ett stort intresse för att utreda om behandlingsmetoden fungerar, vid vilka sjukdomstillstånd det kan vara aktuellt att använda sig av metoden samt utreda vilka individer som är bäst lämpade som donatorer.

Syftet med detta arbete är att genom litteraturundersökning beskriva dagens användning av FMT hos hund och genom att sammanställa evidensbaserad kunskap lyfta framtida möjligheter för användning av FMT som terapeutisk behandlingsmetod hos hund.

2. Hundens mikrobiom

Hundens intestinala mikrobiom består av en bakterier, svampar, protozoer och andra mikroorganismer som lever i ett komplext samspel där bakterier dominerar (Mackie et al. 1999). Mikrobiotan i gastrointestinala (GI)-trakten har en viktig roll för såväl hälsa som sjukdom hos värden. Mikroorganismerna bidrar med metaboliska funktioner, hjälper till att utveckla och stimulera immunsystemet och skyddar mot patogener (Suchodolski 2018). Viktiga mikrobiella metaboliska funktioner är exempelvis produktion av kortkedjiga fettsyror och primära samt sekundära gallsyror där bakterier modifierar primära gallsyror som kroppen producerat till sekundära gallsyror. Specifika bakterier i kolon fermenterar kolhydrater från födan till fettsyror, främst butyrat, acetat samt propionat, som kroppen sedan kan ta upp och utnyttja som energi. Vissa mikrobiellt producerande fettsyror kan även fungera som näringsämnen för mikroorganismer och de reglerar pH-värdet i tarmen vilket skapar en ogynnsam miljö för pH-känsliga enteropatogener som därmed hjälper till att motverka kolonisering av patogener. De kan även interagera med receptorer i tarmslemhinnan vilket bland annat påverkar hormonell signalering och immunceller i tarmen (Schroeder & Bäckhed 2016). Primära gallsyror syntetiseras i levern från kolesterol, lagras i gallan och släpps sedan ut i tunntarmen vid intag av föda vilket möjliggör spjälkning och absorption av fettämnen. Primära gallsyror som når kolon modifieras till sekundära gallsyror av specifika bakterier, hos hund har man i studier sett att det främst är *Clostridium hiranonis* som modifierar gallsyror, dock är det sannolikt fler bakterier som har denna förmåga. De sekundära gallsyrorna binder till specifika transmembrana receptorer och har antiinflammatoriska samt glukos-sänkande effekter. Sekundära gallsyror kan även hjälpa till att inhibera tillväxt av *C. difficile*, *Clostridium perfringens* och *Escherichia coli* vilket skapar mikrobiell balans (Ziese & Suchodolski 2021).

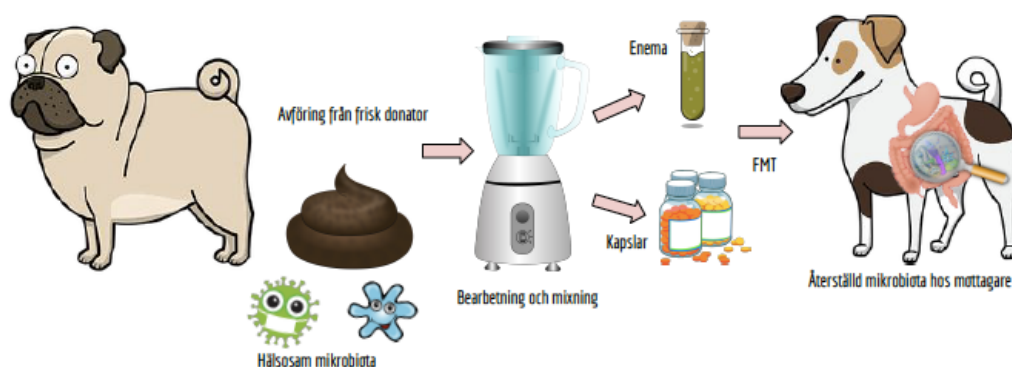
Populationsdensiteten och diversiteten av bakterier ökar längs med GI-trakten och populationen av bakteriearter skiljer sig även mellan de anatomiska regionerna i tarmen. Prover från vissa regioner i GI-trakten kan dock vara svåra att erhålla varför man oftast fokuserar på hundens fekala mikrobiota i de flesta studier där man analyserar mikrobiotan. Analys av ett fekalt prov speglar endast den mikrobiella sammansättningen i tjocktarmen men ej tunntarmen så mikrobiotan i tunntarmen är studerad i betydligt mindre omfattning. Bakterier klassificeras enligt fyla, klass, ordning, familj, släkte och art. Hos friska hundar, som inte lider av någon GI-problematik, har vanligen fem dominerande fyla: Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes och Firmicutes (Middelbos et al. 2010; Pilla & Suchodolski 2020a). Det är dock viktigt att beakta att det finns en

stor individuell variation och att det är många olika parametrar som kan påverka en frisk individs mikrobiota, såsom diet, ålder, miljö och genetik.

En obalans i tarmfloran kan benämnas som dysbios och definieras som en förändring i sammansättningen av mikrobiotan vilka kan leda till negativa hälsoeffekter och sjukdom (Ademe 2020). Dysbios kan utvecklas till följd av olika anledningar, exempelvis till följd av läkemedelsanvändning eller sjukdom, och konsekvenserna av en dysbiotisk mikrobiota kan uttrycka sig på olika sätt. Vid akuta och kroniska gastrointestinala sjukdomstillstånd används idag oftast läkemedlen metronidazole och tylosin, vilka är bredspektrumantibiotikum, som standardbehandling. Antibiotika har till uppgift att döda patogena bakterier men kan vid användning orsaka allvarlig dysbios i mikrobiotan (Pilla & Suchodolski 2020a). Dysbios som följd av antibiotikabehandling orsakar att även hälsosamma bakterier i mikrobiotan, exempelvis *C. hiranonis*, som upprätthåller en god hälsa slås ut. En reduktion av dessa bakterier leder till att viktiga metaboliska funktioner ej kan upprätthållas, exempelvis modifiering av primära gallsyror till sekundära, eller att eventuellt skadliga patogener såsom *C. difficile* kan tillväxa och orsaka sjukdom. Detta kan ske då de bakterier som normalt lever i tarmen slås ut vilket leder till att indirekta mekanismer inte längre upprätthålls, exempelvis konkurrens av näringsämnen som bakterier livnär sig på eller konkurrens om bindningar till receptorer på tarmslemhinnan. (Ziese & Suchodolski 2021). En ökning av vissa näringsämnen som normalt inte finns tillgängliga då mikrobiotan konsumerar dem ger då möjligheten för opportunisterna såsom *C. difficile* att föröka sig och kan då orsaka en dysbiotisk mikrobiota. För att identifiera förändring i mikrobiotan hos hund kan man använda sig av ett dysbios index (DI) vilket är en PCR-baserad metod som kvantifierar förekomsten av 7 olika bakteriegrupper och summerar dem i ett värde, där ett högt värde tyder på dysbios (Texas A&M University 2021).

3. Fekal mikrobiota transplantation som behandlingsmetod hos hund

Terapeutisk behandling med FMT kan återställa den mikrobiella balansen hos mottagaren och är därmed en behandlingsmetod med stor potential vid sjukdomar där en störd mikrobiota har betydelse för sjukdomsutvecklingen. FMT kan administreras på olika sätt och det vanligaste idag inom humanmedicin är administrering antingen direkt till kolon eller oralt från övre GI-trakten. Administrering direkt till kolon sker vanligtvis via koloskopi och ges som enema. Enema är en blandad lösning som erhålls genom att mixa avföring med NaCl till en homogen lösning. Administrering från den övre gastrointestinala trakten sker antingen oralt via intag av specifika kapslar innehållande fekal mikrobiota men kan även ske via nasoenteriska tuber som enema. Effektivitet av behandlingen, d.v.s. andelen mottagare där ett lyckat resultat och tillfriskande uppnås, vid administrering direkt till kolon verkar vara något högre (84%-93%) än administrering via övre gastrointestinala trakten (81-86%) (Kim & Gluck 2019). Inom veterinärmedicin finns idag inga specifika rekommendationer hur administrering bör ske varför administreringssätt skiljer sig mellan de olika studierna som beskrivs i detta arbete.



Figur 1: Schematisk bild över hur FMT fungerar.

Avföring innehållande en hälsosam mikrobiota från en frisk donator samlas in och bearbetas sedan genom att blanda in NaCl för att framställa en homogen lösning – enema, eller för att framställa kapslar. Den bearbetade avföringen administreras sedan till mottagaren som då tar del av den friska donatorns mikrobiota, med syftet att återställa mottagarens mikrobiota.

3.1.1. Studier gjorda på hund med FMT som behandlingsmetod

I en studie gjord på 18 hundar som alla led av akut diarré (AD), utan klar bakomliggande orsak, där alla hade haft diarré <14 dagar delades hundarna in i två grupper. 11 av hundarna gavs behandling med FMT en gång och resterande 7 behandlades på traditionellt sätt med metronidazole under 7 dagar. Donatorn var en 3-årig blandras, hane, som aldrig hade haft någon GI-problematik, aldrig behandlats med antibiotika och var i allmänt god hälsa. Donatorns avföring screenades för parasiter, enteropatogener samt för en normal mikrobiota med hjälp av dysbios index. FMT administrerades som enema till kolon med hjälp av en kateter via koloskopi. Båda grupperna hade en förbättring i konsistensen av avföringen efter 7 dagar och efter 28 dagar hade gruppen som behandlats med FMT en fastare avföring och ett lägre kalkylerat dysbios index än gruppen som behandlades med metronidazole (Chaitman et al. 2020).

I en annan studie gjord på 66 valpar med akut hemorragisk diarré, alla diagnosticerade med parvovirus infektion (Canine Parvovirus, CPV) delades valparna in i två grupper där ena gruppen erhöll standard behandling (STD) för CPV, vilket bestod av intravenöst (IV) dropp av Ringers laktat lösning, antiemetika samt IV metronidazole och cefalotin och den andra gruppen gavs STD samt FMT. Donatorn var en frisk 6-årig American Pit Bull Terrier som ej hade haft någon gastrointestinal problematik och ej behandlats med antibiotika 6 månader innan donation. Blodprover var även normala och avföringen testades negativt för parasiter samt parvovirusinfektion. Mortaliteten hos valparna i gruppen STD+FMT var 21,2% (7/33) och 36,4% (12/33) i STD gruppen. Av de valparna som överlevde visade resultaten att gruppen som behandlats med FMT tillfrisknade från diarré snabbare och median-tiden för sjukhusvistelse var hälften så lång i jämförelse med STD-gruppen (Pereira et al. 2018).

I en studie med 16 hundar som diagnosticerade med IBD och inte svarat på standardbehandling delade man in hundarna i olika grupper och administrerade FMT genom olika tillvägagångssätt. Nio av hundarna behandlades med FMT via endoskopi till duodenum och sedan oralt genom att ägarna fick ge fekal mikrobiota i form av frysta tärningar. De resterande behandlades enbart oralt, i form av frysta tärningar, vart annat dygn under 1 månad och sedan vart tredje dygn under 2 månader. Man kalkylerade ett aktivitetsindex för inflammatorisk tarmsjukdom för hund, Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index, (CCECAI) för hundarna efter 1 och 3 månader där höga poäng indikerar dåliga resultat och många av hundarna blev bättre efter FMT behandling. Det är dock svårt att dra slutsatser huruvida det var behandlingen med FMT som gav effekt då hundarna även hade annan pågående behandling under tiden för studien. Alla hundar i studien administrerades FMT från olika donatorer beroende på deras vikt. Donatorerna var friska från kroniska metaboliska-, endokrina- och autoimmuna sjukdomar inklusive allergier. De hade heller ej haft några episoder av kräkningar eller diarré senaste 3 månaderna och inte behandlats med antibiotika under denna period. Alla genomgick laboratorisk analys som var normal och avföringen testades negativt för parasiter samt bakterieodlades för

Salmonella spp., *Campylobacter* spp., *C. difficile* och *C. perfringens* (Bottero et al. 2017).

En 8-månaders Fransk Bulldog i Japan med intermittent diarré under 4 månader hade vid ett tillfälle testats positiv för *Campylobacter jejuni* och behandlats med tylosin utan förbättring. En ny behandling under 14 dagar med erytromycin administrerades, men utan förbättring efter 16 dagars kontroll. Hunden testades även senare positivt för *C. difficile*. Behandling med FMT genom oral administration gavs vilket resulterade i normal avföring och avföringsfrekvensen minskade till 4–5 gånger per dag, 2–3 dagar efter FMT-behandling. PCR analys av avföringsprov insamlat 7 dagar efter FMT-behandling analyserades och visade negativt för *C. difficile*. Även 190 dagar efter behandling var hundens avföring fortsatt normal. Donatorn var en 9-årig Beagle hane som bedömts vara frisk efter fysisk och klinisk undersökning. Donatorn hade normala laboratoriska analysresultat och inga patogener detekterades i avföringen som gjordes med realtids-PCR (Sugita et al. 2019).

En 10-årig Toypudel med långvarig diarré samt kräkningar som diagnosticerats med IBD behandlades med FMT både via oral och rektal administration totalt 9 gånger under en 6-månaders period. Hunden hade tidigare behandlats med metronidazole under 7 dagar, och orbifloxacin samt tylosin under 14 dagar respektive, utan förbättring av avföringen. Behandlingen med FMT resulterade i en förbättrad konsistens av avföringen under behandlingsperioden, man kunde även visa att hundens mikrobiella tarmflora förändrades till att efterlikna donatorns. Donatorn var en 4-årig Golden retriever utan någon tidigare hälsoproblematik, avföringen från donatorn analyserades med hjälp av real-tids PCR för patogena mikrober utan att någon patogen detekterades (Niina et al. 2019).

I en annan fallrapport beskrivs en 9-årig blandras som led av kroniska gastrointestinala besvär. Hunden hade de senaste 3 åren en historia av intermittent diarré med symtom som tenesmer, blodig avföring och kräkningar återkommande minst en gång per månad. Behandling med olika antibiotikum - fenbendazole, ranitidin, tylosin och metronidazole under olika omgångar sattes in utan förbättring. Hunden behandlades sedan med kortison, prednisolon, där man efter 2 månader kunde observera en aning förbättrade symtom. Dock utvecklade hunden polyphagia under kortisonbehandlingen och man observerade ökade nivåer av serum alanin aminotransferase (ALT) vilket gjorde att prednisolon trappades ned och behandlingen avslutades. Hunden gavs efter detta FMT som behandling, FMT administrerades oralt via en färdig kapsel som intogs dagligen under en 30-dagarsperiod under två omgångar med 8 månaders mellanrum. Kapslarna köptes in från ett företag (AnimalBiome Inc.) som producerar fekala mikrobiota kapslar för transplantation. Hunden visade en klar förbättring av sjukdomssymtom under behandlingen och under slutet av första behandlingsmånaden hade CCECAI sjunkit från 6 till 4 poäng. Fyra månader efter den andra behandlingsmånaden visade hunden inte längre några symtom såsom kräkningar, blodig avföring eller diarréer. CCECAI kalkylerades till 0 poäng och blodanalyser och fysiologiska undersökningar gav goda resultat, hunden hade även gått upp 20% i vikt. Man

kunde även fastställa att mottagarens mikrobiota kom att efterlikna donatorns efter behandlingen med FMT (Berlanda et al. 2021).

3.2. Selektion av donator

Det pågår idag en stor debatt och utmaningar kring hur selektion av donatorer bör ske inom humanmedicin. En ideal donator bör vara frisk utan riskfaktorer för infektiösa eller andra kroniska sjukdomar, donatorn bör även vara villig att donera frekvent om behov finns. Den optimala donatorn bör även vara ung, helst <50 år. Alla som väljs ut som donatorer screenas idag noggrant efter specifika protokoll där screening utgörs av intervju med den potentiella donatorn samt laborativa tester. Vid intervju får den potentiella donatorn lämna personlig information om eventuell användning av läkemedel såsom antibiotika, sjukdomar som potentiellt kan vara associerade med störningar av den intestinala mikrobiotan, riskfaktorer för infektiösa sjukdomstillstånd såsom HIV, hepatit, syfilis m.m, användning av illegala droger, vaccinationer m.m. Donatorn får även lämna blodprover där olika parametrar analyseras samt avföringsprov som screenas för *C. difficile*, *Helicobacter pylori*, parasiter, virus, vissa antibiotika-resistenta bakterier samt andra vanligt förekommande enteriska bakterier såsom Shiga toxin-producerande *E. coli*. Till följd av Covid-19 pandemin rekommenderas även test för Sars-CoV-2. Om kandidaten passerar intervju samt om alla blod- och avföringsprover är negativa accepteras denne som donator. Screening bör upprepas var 8-12:e vecka med en kort intervju vid varje tillfälle (Bibbò et al. 2020).

Screening för lämplig donator görs även inom veterinärmedicin men skiljer sig markant mellan publicerade studier. I en studie presenteras screening-protokoll för hundar med rekommenderade kriterier för val av donatorer där målet för kriterierna är att säkerhetsställa att avföringen som används för FMT ej utgör någon infektionsrisk för mottagaren samt att det transplanterade mikrobiomet är av optimal kvalitet (Chaitman & Gaschen 2021). Den stora variationen av valet av donatorer presenterade i olika studier tyder dock på att den screening som utförs beror på den behandlande veterinärens personliga preferenser.

I Sverige utförs FMT endast vid Anicura Djursjukhuset Albano i Stockholm än så länge. Enligt deras protokoll får donatorer ej ha varit utomlands, ej utfodras med BARF (färskfoder), ej behandlats med antibiotika senaste 6 månaderna samt ha ett Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI) under 3 poäng, d.v.s. fri från kroniska magproblem. Potentiella donatorer screenas för parasiter och bakterier där träckprov skickas till SVA med specifik FMT remiss. Där analyseras träcken för *C. difficile*, *C. perfringens* enterotoxin (CPE) och *C. perfringens* Net F-toxin. Om screening är negativ skickas färsk avföring från donatorn (samlat samma dag) till ett analyslab i Texas USA, avföringen skickas på kolsyreis och på plats analyseras dysbios index. Patienter som behandlas får upprepad giva varannan vecka totalt 3 gånger innan utvärdering av behandlingseffekt. Till patienter med akut gastroenterit kan FMT upprepas dagligen till uppnådd effekt (AniCura Djursjukhuset Albano 2021).

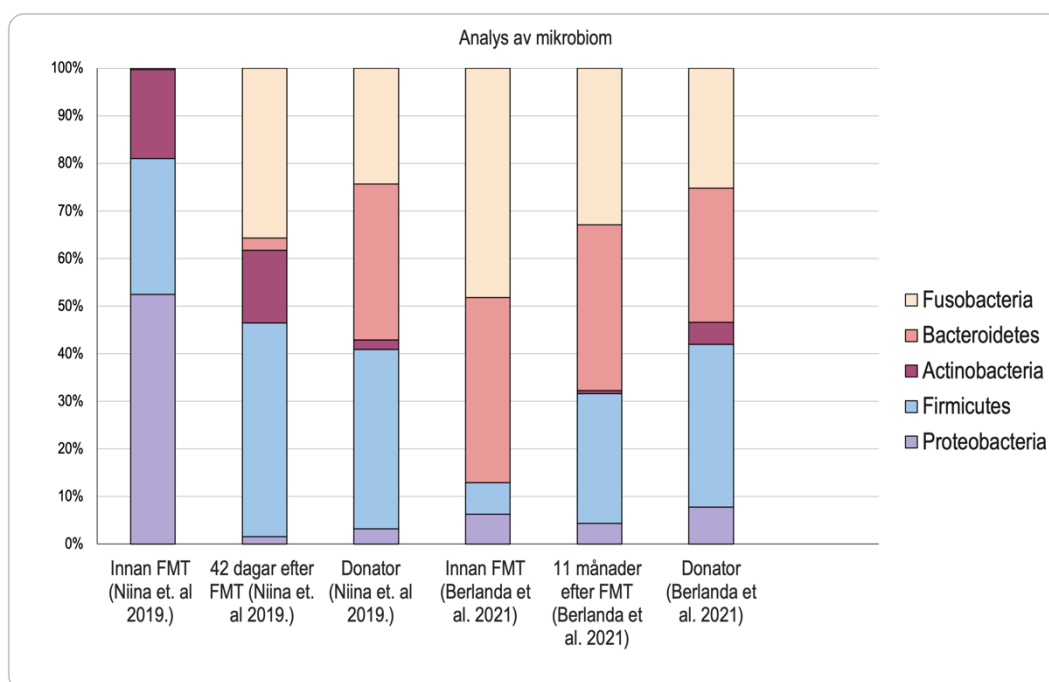
4. Diskussion

Inom humanmedicin visar studier att FMT har möjlighet att bli en potentiell behandlingsmetod för många olika sjukdomstillstånd. Inom veterinärmedicin är ämnet endast studerat för några få sjukdomstillstånd som har en koppling till störningar i tarmfloran och påvisad dysbios, varför det endast är GI-sjukdomar som diskuteras som relevanta för behandling med FMT i detta arbete.

I fallrapporten där patienten diagnostiserats med CDI (Sugita et al. 2019) och där FMT administrerats oralt vid ett tillfälle tillfrisknade patienten och testades sedan negativt för *C. difficile* med hjälp av PCR-analys. Patienten visade ej någon förbättring innan administration med FMT trots upprepade behandlingar med antibiotika. Resultat från denna fallrapport är likvärdig med de studier som man finner inom humanmedicin och visar på att FMT skulle kunna vara en lämplig behandlingsmetod även inom veterinärmedicin vid konstaterade fall av CDI där patienten ej svarar på antibiotikabehandling. FMT skulle till och med potentiellt kunna användas som ett förstahandsval vid behandling av CDI inom veterinärmedicin, speciellt om fler kliniker kan etablera samarbeten med företag som AnimalBiome, där färdiga kapslar innehållande fekal mikrobiota går att beställa in, detta för att slippa urval och screening av donatorer.

I en av fallrapporterna där patienten diagnostiserats med IBD (Niina et al. 2019) var även där behandling med FMT framgångsrikt. Man hade tidigare behandlat hunden under 3 olika tillfällen med olika antibiotika utan förbättring. För denna fallrapport är det värt att nämna att mottagarens mikrobiota kom att efterlikna donatorns mikrobiota efter FMT behandling och 42 dagar efter behandling var mikrobiotan fortfarande lik donatorns mikrobiota (Figur 2). Mikrobiotan hos mottagaren analyserades före behandling med FMT, d.v.s. efter behandling med antibiotikum och det går inte här att utesluta ifall dysbios har uppstått till följd av upprepade behandlingar med antibiotika eller om tarmfloran var rubbad innan antibiotikabehandling. Oavsett varför dysbios hade uppkommit så led hunden, innan någon form av behandling sattes in, av IBD och blev helt återställd i sina symtom efter FMT behandling. Likvärdiga resultat går att se i fallrapporten med den 9-åriga hunden som led av kroniska GI-besvär (Berlanda et al. 2021). Hunden visade ingen förbättring vid insättning av antibiotika, dock en mild förbättring vid kortisonbehandling. Ett helt tillfrisknande observerades dock efter behandling med FMT och även hos denna hund kan man se att mikrobiotan har kommit att efterlikna donatorns (Figur 2). Det är enbart i dessa studier som mottagarens och donatorns mikrobiella sammansättning i tarmen efter analys har presenterats i form av dominerande fyra och aspekten av hur mikrobiotan kommit att förändras för att mer efterlikna donatorns tagits upp. Varje individs mikrobiella

sammansättning är unik men kunskapen om hur förekomsten och ungefärlig sammansättning av de dominanta fyla, men även en mer detaljerad analys av specifika bakterier, som utgör mikrobiotan hos hund ser ut skulle kunna vara en stark indikator för vilken typ av mikrobiella sammansättning som behövs vid FMT på individnivå. Att i efterhand även kunna se hur mottagarens mikrobiota har förändrats och ifall den förändras för att efterlikna donatorns kan vara en viktig aspekt i valet av donatorer, specifikt vid sjukdomar som exempelvis IBD, där donatorns mikrobiota skulle kunna vara av stor betydelse för effektiviteten av behandlingen med FMT hos mottagaren. Om analys av mikrobiotan vid olika sjukdomstillstånd och även efter behandling (oavsett behandlingsmetod) börjar göras i större omfattning i studier kan det även bidra med en större förståelse för sammankopplingen mellan mikrobiota och sjukdomstillstånd samt effektiva behandlingsmetoder.



Figur 2: Analys av mikrobiomet hos deltagare i studierna (Niina et. al 2019; Berlanda et al. 2021) som visar på sammansättning av dominanta fyla i analys av fekalit prov. Staplarna illustrerar mikrobiotan hos mottagarna innan behandling med FMT, efter behandling med FMT samt donatorns mikrobiota.

I studien där 16 hundar diagnosticerats med IBD (Bottero et al. 2017) är resultatet ej lika självklart. Hundarna visade en förbättring där CCECAI indexet som kalkylerats visade lägre poäng än innan administrering av FMT, dock behandlades hundarna parallellt med antibiotika vilket gör resultatet väldigt svårtolkat. Vid jämförelse med fallrapporten som beskriver hunden med IBD där upprepade antibiotikakurer ej gett något behandlingsresultat och det faktum att behandling med bredspektrum-antibiotikum kan ge upphov till dysbios i tarmfloran, skulle man kunna tänka sig att det sannolikt är behandlingen med FMT som gett effekt hos hundarna i studien och inte antibiotikabehandlingen. Dock är detta något som är omöjligt att fastställa. Många av hundarna hade även givits kortisonbehandling

samt immunsuppressiva läkemedel utan att göra någon vidare utvärdering av effekt innan man påbörjade FMT. En annan svårtolkad aspekt är att varje individ i studien erhöll FMT av olika donatorer. De hundar som valdes som donatorer var dessutom av olika raser och i olika åldrar. Huruvida det är behandlingen med FMT som bidragit till förbättring av symtom hos hundarna skulle möjligtvis kunna fastställas lättare om man tittat på hundarnas mikrobiota, dels innan antibiotikabehandling, dels efter samt före och efter behandling med FMT för att sedan jämföra hur mikrobiotaförändrats och ifall det kommit att efterlikna donatorns. Ett annat sätt för att öka framgången med FMT behandling hos patienter med IBD kan vara att välja donator efter specifik analys av dess mikrobiota. Hos både hundar och människor diagnosticerade med IBD har man sett att det finns en lägre förekomst av butyratproducerande bakterier (Parada Venegas et al. 2019; NIINA et al. 2021). Butyratproducerande bakterier är anaeroba och det fylum som främst producerar butyrat är Firmicutes, speciellt *Faecalibacterium prausnitzii* och *C. perfringens* (Venegas et al. 2019; Pilla & Suchodolski, 2020b). Hos hundar är också fylumet Fusobacteria identifierat som butyratproducerande och en låg förekomst av Fusobacteria och Firmicutes har sammankopplats med IBD (NIINA et al. 2021). Att identifiera mikrobiotan hos donatorer och fastställa populationsdensiteten av dessa fyla och ännu hellre specifikt för bakterier som *F. prausnitzii*, *C. perfringens* och *Fusobacterium varium* skulle kunna vara ett användbart sätt för att selektera en donator, specifikt för patienter diagnosticerade med IBD. Att kunna identifiera donatorer för specifika sjukdomstillstånd efter analys av mikrobiotan kan även öka framgången för behandling med FMT.

I studien gjord på de valpar som diagnostiserats med CPV (Pereira et al. 2018) och led av akut hemorragisk diarré tillfrisknade de valpar som administrerats FMT snabbare än de som endast erhållit STD. Resultaten i denna studie är en aning svårtolkad då valparna led av CPV och ej en bakterieinfektion eller inflammatorisk tarmsjukdom, det är därmed svårt att säga att behandlingen med FMT faktiskt gett effekt för självaste virusinfektionen. Akut hemorragisk diarré är ett vanligt förekommande kliniskt symtom vid CPV-infektion (*Statens Veterinärmedicinska Anstalt* 2019) och ska här inte betraktas som den grundläggande sjukdomsorsaken. Den kraftiga diarrén hos valparna har förmodligen lett till dysbios i tarmfloran och jag tolkar resultatet i denna studie som att det är för en eventuell dysbios som FMT gett effekt genom att hjälpa till att återställa valparnas mikrobiota i tarmen. FMT kan därför inte betraktas som en lämplig primär behandlingsmetod för specifikt CPV utan istället som lämplig symtomlindrande behandlingsmetod vid uppkomst av sekundära symtom som akut hemorragisk diarré och därmed obalans i mikrobiotan.

I studien med de hundar som diagnostiserats med AD är den enda där deltagarna inte behandlats med antibiotikum eller kortikosteroider innan behandling med FMT. Både behandling med antibiotika och FMT ledde till ett tillfriskande i de båda olika grupperna, om än något snabbare i FMT-gruppen samt med ett lägre dysbios index. Detta resultat, likt det för valparna med CPV, visar på att FMT kan vara en fördelaktig behandling till hundar som lider av akuta diarréer genom att förkorta sjukdomsförloppet. Hundarna behandlade med metronidazole visade

även en förändrad mikrobiota och metabolom vilket kan indikera att metronidazole, men även andra antibiotikum, kan ha en påverkan på den fekala mikrobiotan hos hundar som lider av AD.

En viktig aspekt att diskutera är hur FMT har administrerats. I studierna och fallrapporterna har FMT administrerats på ett flertal olika tillvägagångssätt och ibland genom kombination av olika metoder, exempelvis oralt via framtagna kapslar, genom frysta kuber eller som enema via endoskopi till duodenum, via koloskopi till kolon m.m. (**Fel! Hittar inte referensälla.**). Inom veterinärmedicin finns inga studier på vilken metod som har bäst effektivitet men inom humanmedicin så har behandling med FMT via koloskopi en något högre framgång generellt sätt (Kim & Gluck 2019). Dock bör risker sammankopplade med ingreppen såsom, perforation, blödning, infektionsrisk, reaktion på sedativa läkemedel och andra komplikationer samt tid och kostnad för utförande tas i beaktande. Ur den aspekten är intag via kapselform det säkraste alternativet för mottagaren. Behandling av kapslar verkar dock behöva ges under en längre period för effekt till skillnad från exempelvis en enskild giva FMT via koloskopi. Insamlingsfrekvens av avföring från donatorer skiljer sig också markant och i en studie (Peirera et al. 2018) har insamling skett dagligen under två veckors tid från donatorn. Insamling vid flera tillfällen utan laboratorisk undersökning och screening av patogenförekomst efter varje uppsamlingstillfälle kan vara problematiskt då man riskerar att överföra smitta från donatorn till mottagaren. Många hundar har även tendenser till att stoppa i sig lite allt möjligt utomhus vilket bör ses som en riskfaktor. Det finns även en stor variation i hur stor giva av faeces i förhållande till kroppsvikt som getts samt om det varit fryst eller färskt. Det finns däremot inget som tyder på att färsk avföring skulle kunna vara bättre än fryst vid behandling av FMT vid rätta förvaringsförhållanden men mer studier krävs för att fastställa rätt dosering av FMT vid olika administreringssätt och behandlingslängd.

Tabell 1: Tabell över hur ofta avföring samlats in från donator samt hur administrering av FMT skett och i vilken giva.

STUDIE	INSAMLING FRÅN DONATOR	FRYST/FÄRSKT	GIVA	ADMINISTRERING
Chaitman et al. 2020	Dagligen/Varannan dag	Fryst, - 20°C	5 g / kg BW	Som enema via koloskopi
Pereira et al. 2018	Dagligen i 2 veckor	Fryst, - 20°C	10g totalt	Via urinrörskateter som infördes rektalt, innehållet avsättes i ändtarmens proximala del
Bottero et al. 2017	En gång från respektive donator	Färsk avföring, förvaring i +3°C	A och B: 60-80g färsk avföring C och D: 100-150g färsk avföring	Via endoskopi till kolon och/eller oralt med enema som frysts till små kuber

<i>Sugita et al. 2019</i>	En gång	Färsk	30g totalt	Oralt via syring – ingen mer information
<i>Niina et al. 2019</i>	En gång	Färsk – uppsamlat 6h innan FMT	40ml lösning totalt (10ml/kg) vid varje FMT	Oralt via nasoduodenal intubation eller som enema via koloskopi
<i>Berlanda et al. 2021</i>	Ingen insamling – kapslar från AnimalBiome	-	1 kapsel/dag i 30 dagar x 2, 8 mån. mellanrum	Oralt via kapslar

FMT skulle även potentiellt kunna användas som behandlingsmetod hos patienter infekterade av multiresistenta bakterier, exempelvis Vancomycin resistent *Enterococcus faecium* (VRE), carbapenem resistent *Enterobacteriaceae* och även resistent *C. difficile* (Amrane & Lagier 2020). Effektiva behandlingsmetoder mot multiresistenta bakterier är framförallt viktigt att ta fram hos patienter som har andra bakomliggande sjukdomar där immunförsvaret är nedsatt, exempelvis cancerpatienter. I studien ovan (Amrane & Lagier 2020) har man granskat ett flertal olika studier som undersökt om FMT kan vara effektivt vid behandling av multiresistenta bakterier och sett att det var en lyckad behandling i många studier. Detta område är inte undersökt inom veterinärmedicin för hund men är något som verkligen borde studeras då resultaten ser lovande ut inom humanmedicin och multiresistenta bakterier är ett problematiskt område inom vården.

Studierna visar tydligt på att det ej finns några specifika framtagna riktlinjer för vilka fysiologiska och kliniska undersökningar som de utvalda donatorerna bör genomgå. Vilka kriterier som ställts som krav och vilka undersökningar som genomförts på de utvalda donatorerna skiljer sig markant mellan de olika studierna. Alla studier förutom en har genomfört klinisk laboratorisk undersökning där man analyserat komplett blodstatus och biokemisk serumanalys. Alla studier har analyserat avföringen från donatorn för parasiter och patogena mikrober men endast ett fåtal nämner specifikt vilka parasiter/patogena mikrober som inkluderats i screeningen och alla studier uppger inte heller tillvägagångssätt för screeningen. Huruvida donatorerna fått någon läkemedelsbehandling såsom antibiotika senaste tiden nämns endast i tre av studierna och i resterande är det oklart om de behandlats senaste tiden eller ej.

Att såväl de fysiologiska undersökningarna som de laboratoriska analyserna skiljer så mycket mellan studier är något som jag anser vara problematiskt. Vid uteblivna framgångsrika resultat skulle denna variation på kriterier och undersökningar emellan studier kunna försvåra möjligheten att fastställa varför behandlingen ej har fungerat. Ett gemensamt protokoll för hur screening hos såväl mottagare som donator ska genomföras bör även ses som en säkerhetsaspekt. Även om FMT som behandlingsmetod inte är förknippat med några specifika biverkningar så finns det som med alla behandlingar risker eftersom det är avföring som överförs mellan två individer. Inom humanmedicin har ett dödsfall

förekommit efter att patienten blivit smittad av multiresistenta tarmbakterier då screening av donatorn inte genomförts korrekt före transplantation (Commissioner 2019). Detta belyser vikten av att framställa ett universellt screeningprotokoll även inom veterinärmedicin för att minimera riskerna med behandlingen och även kunna tolka resultat av studier likvärdigt. En individs mikrobiota kan även ha potentiell koppling till andra icke-infektiösa sjukdomstillstånd som autoimmuna sjukdomar som man idag ej vet med säkerhet ifall det vid transplantation skulle kunna leda till eventuellt utvecklande av sjukdom hos mottagaren.

4.1.1. Kan FMT ersätta standardiserade behandlingsmetoder?

Förutom studien av (Chaitman et al. 2020) hade mottagarna behandlats med bredspektrumantibiotika som första behandlingsmetod innan behandling med FMT testades. Samtliga hade även genomgått upprepade kurer med olika antibiotikum då ingen effekt uppnåts, dock utan tillfredställande resultat. Alla studier framtagna i detta arbete visar, mer eller mindre, tillfredställande resultat efter FMT behandling. Symtom och ställda diagnoser varierar i alla studier och fallrapporter men det är klart att FMT verkar fungera som bättre behandlingsmetod än antibiotika i fall där patienterna lider av kroniska samt akuta GI-besvär, IBD och även CDI. Detta är något som även studier inom humanmedicin bekräftar, även om det idag endast finns fastställda rekommendationer för behandling med FMT vid återkommande CDI. Behandling med antibiotika kan ha en livsavgörande utgång men det kan även skapa problem i form av utvecklandet av dysbios. För patienter med GI-besvär, IBD och CDI skulle eventuellt FMT kunna testas som behandling för att sedan utvärdera potentiell effekt innan insättning av antibiotika. Detta kan bidra till att förhindra onödig antibiotikakonsumtion som inte ger någon effekt och förbättring av symtom samt eventuellt motverka att användningen gör mer skada än nytta hos patienten.

I tre av studierna har man efter ouppnådd effekt av antibiotikabehandling även satt in kortisonbehandling i form av prednisolon till patienterna. Kortikosteroider verkar antiinflammatoriskt och används ofta vid inflammatoriska sjukdomstillstånd, exempelvis IBD, men det har även många olika biverkningar. Resultaten i dessa studier (Niina et al. 2019; Berlanda et al. 2021) visar på att kortisonbehandling gav en lovande effekt men ledde även till oönskade biverkningar samt återinsjuknande vid utsättning av läkemedlet. Viktigt att notera är att kortikosteroider som läkemedel har en helt annan verkningsmekanism än antibiotika och FMT som båda har kopplingar till mikroorganismer och kan därför användas för att behandla tillstånd där varken antibiotika eller FMT har någon behandlande effekt. Det går därför inte att argumentera emot de terapeutiska effekter som behandling med kortikosteroider har för olika sjukdomstillstånd, trots biverkningar. I dessa fallrapporter visade sig FMT vara en mer effektiv behandlingsmetod men det är endast två individer och många fler och större studier behövs för att kunna dra en slutsats om FMT kan vara att föredra som behandling framför kortikosteroider vid vissa sjukdomstillstånd.

4.2. Slutsats

Trots att det finns väldigt få studier, som dessutom är väldigt små, gjorda på FMT som behandlingsmetod inom veterinärmedicin i jämförelse med humanmedicin så visar de flesta studier och fallrapporter som finns på lovande resultat för en bredare användning av FMT som terapeutisk behandling. Resultaten tyder på att FMT är en fungerande behandlingsmetod hos hund, vid flera olika sjukdomstillstånd och symtom. Resultatet pekar även mot att FMT har en bättre behandlingseffekt än antibiotikum och leder i högre grad till förbättring av symtom och tillfrisknande vid akut diarré, IBD och infektioner orsakade av *C. difficile*, dock går det inte att dra någon slutsats om att så alltid är fallet då det är alldeles för få studier med för få deltagare gjorda. Trots de lovande effekterna av FMT så återstår många utmaningar inom veterinärmedicin såsom när indikation för behandling är aktuellt, framtagande av screening-protokoll och kriterier för donatorer, metod för administrering av FMT samt optimal behandlingslängd och behandlingsfrekvens. Många av dessa utmaningar är även aktuella inom humanmedicin idag. För att lösa dessa pusselbitar behövs många fler och större studier samt större förståelse för hur hundens mikrobiota ser ut och dess koppling till olika sjukdomstillstånd innan FMT kan komma att bli en mer utbredd och standardiserad behandlingsmetod.

Referenser

- Ademe, M. (2020). Benefits of fecal microbiota transplantation: A comprehensive review. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 14 (10), 1074–1080. <https://doi.org/10.3855/jidc.12780>
- Amrane, S. & Lagier, J.-C. (2020). Fecal microbiota transplantation for antibiotic resistant bacteria decolonization. *Human Microbiome Journal*, 16, 100071. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2020.100071>
- AniCura Djursjukhuset Albano, G. (2021). Screening FMT donatorer. <https://www.anicura.se/vara-tjanster/fekal-transplantation/> [2021-05-10]
- Berlanda, M., Innocente, G., Simionati, B., Di Camillo, B., Facchin, S., Giron, M.C., Savarino, E., Sebastiani, F., Fiorio, F. & Patuzzi, I. (2021). Faecal Microbiome Transplantation as a Solution to Chronic Enteropathies in Dogs: A Case Study of Beneficial Microbial Evolution. *Animals*, 11 (5), 1433. <https://doi.org/10.3390/ani11051433>
- Bibbò, S., Settanni, C.R., Porcari, S., Bocchino, E., Ianiro, G., Cammarota, G. & Gasbarrini, A. (2020). Fecal Microbiota Transplantation: Screening and Selection to Choose the Optimal Donor. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061757>
- Borody, T.J., George, L., Andrews, P., Brandl, S., Noonan, S., Cole, P., Hyland, L., Morgan, A., Maysey, J. & Moore-Jones, D. (1989). Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *The Medical Journal of Australia*, 150 (10), 604. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1989.tb136704.x>
- Bottero, E., Benvenuti, E. & Ruggiero, P. (2017). Fecal microbiota transplantation (FMT) in 16 dogs with idiopathic IBD. *Veterinaria*, 31, 31–45
- Chaitman, J. & Gaschen, F. (2021). Fecal Microbiota Transplantation in Dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 51 (1), 219–233. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.012>
- Chaitman, J., Ziese, A.-L., Pilla, R., Minamoto, Y., Blake, A.B., Guard, B.C., Isaiah, A., Lidbury, J.A., Steiner, J.M., Unterer, S. & Suchodolski, J.S. (2020). Fecal Microbial and Metabolic Profiles in Dogs With Acute Diarrhea Receiving Either Fecal Microbiota Transplantation or Oral Metronidazole. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00192>
- Commissioner, O. of the (2019). FDA In Brief: FDA warns about potential risk of serious infections caused by multi-drug resistant organisms related to the investigational use of Fecal Microbiota for Transplantation. *FDA*,. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-about-potential-risk-serious-infections-caused-multi-drug-resistant-organisms> [2021-05-19]
- Deng, P. & Swanson, K.S. (2015). Gut microbiota of humans, dogs and cats:

current knowledge and future opportunities and challenges. *The British Journal of Nutrition*, 113 Suppl, S6-17. <https://doi.org/10.1017/S0007114514002943>

Gupta, S., Allen-Vercoe, E. & Petrof, E.O. (2016). Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9 (2), 229–239. <https://doi.org/10.1177/1756283X15607414>

Kim, K.O. & Gluck, M. (2019). Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clinical Endoscopy*, 52 (2), 137–143. <https://doi.org/10.5946/ce.2019.009>

Mackie, R.I., Sghir, A. & Gaskins, H.R. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69 (5), 1035s–1045s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.1035s>

Middelbos, I.S., Boler, B.M.V., Qu, A., White, B.A., Swanson, K.S. & Jr, G.C.F. (2010). Phylogenetic Characterization of Fecal Microbial Communities of Dogs Fed Diets with or without Supplemental Dietary Fiber Using 454 Pyrosequencing. *PLOS ONE*, 5 (3), e9768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009768>

Niederwerder, M.C. (2018). Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 206, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.11.002>

Niina, A., Kibe, R., Suzuki, R., Yuchi, Y., Teshima, T., Matsumoto, H., Kataoka, Y. & Koyama, H. (2019). Improvement in Clinical Symptoms and Fecal Microbiome After Fecal Microbiota Transplantation in a Dog with Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Medicine : Research and Reports*, 10, 197–201. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S230862>

NIINA, A., KIBE, R., SUZUKI, R., YUCHI, Y., TESHIMA, T., MATSUMOTO, H., KATAOKA, Y. & KOYAMA, H. (2021). Fecal microbiota transplantation as a new treatment for canine inflammatory bowel disease. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 40 (2), 98–104. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2020-049>

Parada Venegas, D., De la Fuente, M.K., Landskron, G., González, M.J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H.J.M., Faber, K.N. & Hermoso, M.A. (2019). Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>

Pereira, G.Q., Gomes, L.A., Santos, I.S., Alfieri, A.F., Weese, J.S. & Costa, M.C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32 (2), 707–711. <https://doi.org/10.1111/jvim.15072>

Pilla, R. & Suchodolski, J.S. (2020a). The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00498>

Pilla, R. & Suchodolski, J.S. (2020b). The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00498>

Schroeder, B.O. & Bäckhed, F. (2016). Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature Medicine*, 22 (10), 1079–1089. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>

Statens Veterinärmedicinska Anstalt (2019-12-07). *Parvovirus hos hund, Canine parvovirus (CPV-2) - SVA*. /djurhalsa/djursjukdomar-a-o/parvovirus-hos-hund-

canine-parvovirus-cpv-2/ [2021-05-19]

Suchodolski, J.S. Metabolic Consequences of Gut Dysbiosis in Dogs with IBD. 5 Sugita, K., Yanuma, N., Ohno, H., Takahashi, K., Kawano, K., Morita, H. & Ohmori, K. (2019). Oral faecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a dog: a case report. *BMC Veterinary Research*, 15 (1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1754-z>

Texas A&M University (2021). *Gastrointestinal Laboratory*.

<https://vetmed.tamu.edu/gilab/service/assays/canine-microbiota-dysbiosis-index/> [2021-05-27]

Ziese, A.-L. & Suchodolski, J.S. (2021). Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51 (1), 155–169.

<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.004>

Tack

Stort tack till min handledare, Johan Dicksved, som väglett mig genom detta arbete, inspirerat mig och delat med sig av sin kunskap inom detta intressanta ämne.